Einwirkung von aromatischen Amidohalogenketonen auf Benzamidin

INAUGURAL-
DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK VORGELEGT VON **GEORG MATZ** AUS SONNENBURG I. M.

CARL HINSTORFFS
BUCHDRUCKEREI
ROSTOCK · 1901 ·

Ref.: Herr Prof. Dr. Michaelis.

MEINEM LIEBEN VATER

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Einleitung.

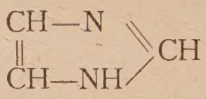
Die Imidazole sind, wie die ihnen isomeren Pyrazole sehr beständige Substanzen. Im allgemeinen zeichnen sich die fünfgliedrigen heterocyklischen Verbindungen durch ihre Beständigkeit aus, die bis zu einem gewissen Grade mit der Zunahme der Stickstoffatome, die den Fünfring mitbilden, wächst. Die Stellung der Stickstoffatome im Fünfring beeinträchtigt die Festigkeit des Moleküls nicht. Dies sieht man sehr deutlich bei den Imidazolen und Pyrazolen. Bei den ersteren Verbindungen sind die Stickstoffatome durch eine Methingruppe von einander getrennt, bei den Pyrazolen dagegen bindet sich Stickstoff an Stickstoff. Durch einige physikalische Eigenschaften unterscheiden sich diese Körper ganz chakteristisch. Die Pyrazole sind meist feste Körper von neutraler Reaktion, und ihre Salze sind nur bei Gegenwart starker Säuren beständig. Wasser zerlegt diese Salze leicht in ihre Komponenten. Die Imidazole weisen, im Gegensatz zu den Pyrazolen, stark basischen Charakter auf. Ihre schwefelsauren und salzsauren Salze lösen sich beim Kochen in

Wasser unzersetzt auf und krystallisieren daraus in oft schön ausgebildeten Formen.

Die Muttersubstanz aller Imidazole, das Glyoxalin, wurde vor fast fünfzig Jahren von Debus aus Glyoxal und Ammoniak erhalten. Lange Zeit war man sich über die Konstitution dieses Körpers unklar, und verschiedene Forscher stellten ganz von einander abweichende Konstitutionsformeln auf.

Besonders bahnbrechend waren hier die Arbeiten von Goldschmidt und Wallach,[1] die im Laufe ihrer zahlreichen Untersuchungen den Beweis für die Identität der von Letzterem aus Alkylcyaniden hergestellten Oxalinbasen, mit den, durch Kondensation von Debus erhaltenen, Glyoxalinen erbringen konnten.

A. Wohl und W. Markwald[2] einerseits und Bamberger und Berlé[3] andererseits gelangten dann auf völlig verschiedenen Wegen zu der Konstitutionsformel



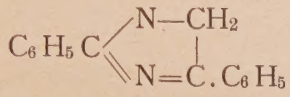
die jetzt, da sie alle Umsetzungen des Glyoxalins leicht erklärt, allgemein angenommen wird.

In neuerer Zeit sind, auf Veranlassung des Herrn Dr. Kunckell, nach einer neuen Synthese eine Anzahl Imidazole durch Kondensation von Chlorketonen mit Amidinen resp. ihrer beiderseitigen Homologen, dargestellt und deren Verhalten näher untersucht worden.

---

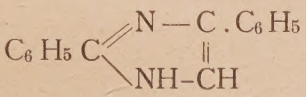
[1]) Annal. d. Chemie. 214, 317.
[2]) Ber. d. chem. Ges. 22. 568, 1353.
[3]) Ber. d. chem. Ges. 25, 275 und Annal. d. Chem. 273, 311.

Weppner[1] erhielt aus Benzamidin und Bromacetophenon einen Körper, den er für ein Diphenylisoimidazol



hielt.

Später bewies Eller dadurch, dass er den Körper in ein Silbersalz überführte, das Vorhandensein einer Imidogruppe und damit die Konstitution der Base als α-μ-Diphenyl-Imidazol



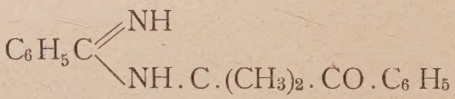
Laudon[2] stellte, bei Anwendung von α-Brom-n-propylphenylketon resp. α-Brom-n-propyltolylketon, μ-α-Diphenyl-β-aethylimidazol bezw. μ-Phenyl-α-tolyl-β-aethylimidazol dar. Um nun auch zu einem isomeren μ-β-Diphenyl-α-aethylimidazol zu gelangen, erhitzte er α-Brom-n-propylphenylketon mit Benzamidinsilber in Benzol, erhielt aber aus Alkohol feine weisse Nadeln, die durch ihren Schmelzpunkt 215° C sich als identisch mit dem oben erwähnten α-μ-Diphenyl-β-aethylimidazol erwiesen. Es liess sich auf diese Weise ein gegenseitiger Austausch der α- und β-Substituenten nicht erreichen. Die Jodmethylate wurden leicht durch längeres Erwärmen der Imidazole mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung erhalten. Die aus diesen Verbindungen durch Behandeln mit feuchtem Silberoxyd resul-

---

[1]) Dissertat., Rostock 1899.
[2]) Dissertat., Rostock 1900.

tierenden Ammoniumverbindungen konnten als solche nicht isoliert, wohl aber in Form ihrer gut krystallisierenden Chloroplatinate bestimmt werden. Nach einem zwölfstündigen Erhitzen des μ-α-Diphenyl-β-aethylimidazols mit Jodmethyl und Methylalkohol im zugeschmolzenen Rohr schieden sich dagegen beim Behandeln des Reaktionsproduktes mit Alkohol glänzendbraune Blättchen ab, die den von Hübener dargestellten Perbromiden ähnlich waren. Da aber die Analysen meist keine übereinstimmenden Zahlen aufwiesen, musste von einer Formulierung des Körpers abgesehen werden.

Ferner studierte Laudon das Verhalten von Bromisopropylphenylketon beim Erhitzen mit Benzamidin und gelangte zu dem bemerkenswerten Resultat, dass in dem neuentstandenen Körper kein Ringschluss eingetreten war, weil bei dem Isoketon die Stelle des zur Wasserbildung nötigen Wasserstoffatoms eine Methylgruppe eingenommen hatte. Der fragliche Körper war vielmehr ein Benzamidinoisopropylphenylketon



dessen Konstitution durch das Silbersalz, andererseits durch das Hydrazon bewiesen wurde.

Witte[1] verwandte Brompropiophenon und im Kern durch Chlor, Brom, Methyl, oder Propyl substituiertes Brompropiophenon und erhielt bei der Kondensation dieser Substanzen mit Benzamidin stets die entsprechenden Imidazole in durchaus glatter Reaktion

[1]) Dissertation, Rostock, 1901.

Auch der Eintritt einer weiteren Phenylgruppe in den Kern des Ketons (wie Diphenyl-Chlormethyl-Keton) hinderte in keiner Weise die Ringbildung.

Jener versuchte ferner die Methylgruppe in der β-Stellung des Imidazols in die Carboxylgruppe überzuführen. Er oxydierte mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung und mit anderen Oxydationsmitteln. Das Oxydationsprodukt löste sich in Natronlauge, es gelang aber nicht die Konstitution der erhaltenen Säure aus den Analysen zu erschliessen.

Hossbach stellte in der μ-Phenylgruppe methylierte Imidazole dar, die den von Witte beschriebenen, β-methylierten Körpern isomer sind.

Auch versuchte Hossbach die Stellung der Nitrogruppe in den, durch Einwirkung von Salpetersäure erhaltenen Nitroimidazolen festzustellen, indem er m-Nitrobromacetophenon auf Tolenylamidin einwirken liess; der beabsichtigte Ringschluss trat aber hierbei nicht ein, weshalb auch ein Beweis für die Stellung der Nitrogruppe nicht erbracht werden konnte. Im Anschluss an die oben angedeuteten Oxydationsversuche von Witte suchte Hossbach die Methylgruppe des μ-p-Tolylrestes in die Carboxylgruppe zu verwandeln. Aber alle Versuche, die bei den verschiedensten Temperaturen mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, Salpetersäure und Chromsäure ausgeführt wurden, ergaben nicht die gesuchte Imidazolcarbonsäure, sondern, wie aus den Analysen hervorging, Terepthalaminsäure:

$$C_6H_4 < \begin{matrix} CO.NH_2 \\ COOH. \end{matrix}$$

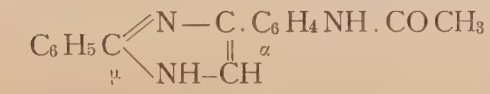
Meine Aufgabe war es, die Eiwirkung von Amidochlorketonen auf Benzamidin zu studieren. Ich fand, dass auch die Anwesenheit einer Amidogruppe im aromatischen Rest des Ketons den Ringschluss durchaus nicht hindert, andererseits aber doch die Bildung harziger Nebenprodukte veranlasst, die die Ausbeute an reinem Imidazol oft beeinträchtigen.

Diese Nebenprodukte traten, wie im experimentellen Teil näher ausgeführt werden wird, besonders stark bei der Kondensation des p-Amidochloracetophenons mit Benzamidin hervor. Mit der Einführung einer oder zweier Methylgruppen in das Acetylamidochloracetophenon reduzierte sich die Harzbildung auf ein Minimum, so dass die entstandenen Imidazole leicht rein erhalten werden konnten. Versuche die Acetylgruppe im μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenylimidazol durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure abzuspalten gelangen nicht, sondern es bildete sich das salzsaure Salz der angewandten Substanz.

Im Folgenden beschreibe ich die von mir ausgeführten Untersuchungen näher.

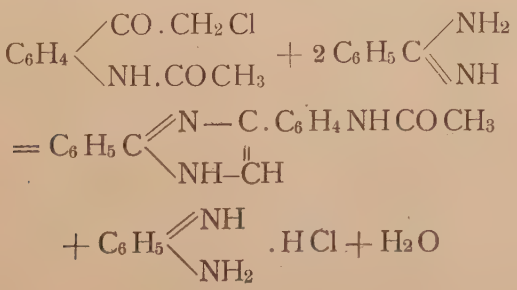
Experimenteller Teil.

μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazol.



7,5 g salzsaures Benzamidin, in wenig Wasser gelöst, versetzte ich mit konzentrierter Natronlauge; schüttelte das frei gewordene Benzamidin mit Chloroform aus und trennte die Lösung mittelst Scheidetrichters von der Natronlauge. Zu dieser Lösung fügte ich 5 g p-Acetylamidomonochloracetophenon und erhitzte in einem kleinen Kolben 30 Minuten im Sandbade am Rückflusskühler.

Der Verlauf der Reaktion lässt sich durch folgende Gleichung ausdrücken:



Nach kurzer Zeit schied sich das μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazol in dem Chloroform als gelblich-weiss gefärbte Masse ab, vermischt mit einer geringen Menge harziger Produkte. Eine gleichzeitige Trübung der bis dahin klaren Chloroformlösung zeigte den Austritt von Wasser an. Nach beendigter Reaktion wurde das Chloroform auf dem Wasserbade abgedampft und der Rückstand zur Entfernung des gebildeten salzsauren Benzamidins mit Wasser ausgekocht. Hierbei wurde die anfangs weiche Masse fest und körnig. Zur weiteren Reinigung übergoss ich den auf Thontellern getrockneten Körper im Reagenzglase mit dem doppelten Volumen kalten, absoluten Alkohols, der sich nach mehrstündigem Stehen durch die in Lösung gegangenen, harzigen Nebenprodukte gelbrot färbte, während das zurückbleibende Imidazol weiss wurde. Letzteres schied sich aus seiner Lösung in heissem Alkohol beim Erkalten in feinen, weissen Nadeln ab, die bei 243° C schmolzen.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,1148 g Substanz ergaben 0,3084 g CO_2 und 0,0494 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,1060 g Substanz lieferten 14,5 ccm feuchten Stickstoff bei 24° C und 764 mm Druck.

Berechnet		Gefunden:
für $C_{17}H_{15}N_3O$	=	277 Molgew.
C = 73,64 %		C = 73,25 %
H = 5,41 „		H = 5,47 „
N = 15,16 „		N = 14,96 „

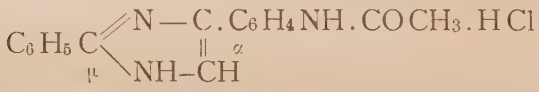
Bei meinen ersten Versuchen, die ich nach der Angabe von Laudon[1] ausführte, indem ich das Halogenketon mehrere Stunden mit dem Benzamidin erhitzte, ergaben, dass ein allzulanges Erhitzen nicht die Ausbeute erhöht, sondern nur eine Vermehrung der Nebenprodukte bedingt. So erhielt ich bei einem zweistündigen Erhitzen ein rotbraun gefärbtes Einwirkungsprodukt, das nach dem Verdampfen des Chloroforms und Auswaschen mit Wasser fest wurde. Während ich nun bei den Versuchen zur Reindarstellung des erhaltenen Körpers nie durch Behandeln mit Alkohol ein krystallisierendes Produkt erhielt, gelangte ich auf folgendem Wege leicht zur reinen Substanz.

Das salzsaure Salz des Imidazols, dessen Darstellung unten näher beschrieben wird, wurde in heissem Wasser gelöst und nach dem Abkühlen mit reiner Natronlauge zersetzt. Das ausgeschiedene Imidazol wurde nach längerem Auswaschen mit Wasser in Alkohol gelöst und Wasser bis zur beginnenden Trübung hinzugefügt. Es schieden sich bei längerem Stehen schwach gefärbte Krystalle aus, die bei 240° schmolzen. Zur vollkommenen Reinigung war es nötig, diese kurze Zeit mit wasserfreiem Benzol zu erwärmen, wodurch die letzten Spuren harziger Nebenprodukte vollständig in Lösung gingen. Die so gereinigte Substanz wurde in verdünntem Alkohol gelöst, aus dem dann das Imidazol in Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 243° C lag, auskrystallisierte. Die Ausbeute war aber durch die unvermeidlichen

[1]) Dissertation Rostock, 1901.

Verluste bei der Herstellung und Reinigung des salzsauren Salzes, sowie durch das Behandeln des daraus gewonnenen Imidazols mit Benzol eine wenig befriedigende. Bei weiteren Darstellungsversuchen erkannte ich, dass auch selbst ein zweistündiges Erhitzen des Reaktionsgemisches die Umsetzung durch Entstehen von harzigen Substanzen beeinträchtigte und dass ein halbstündiges Erhitzen unter den oben angeführten Bedingungen leicht ein Imidazol in fast quantitativer Ausbeute lieferte.

Das salzsaure μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazol.



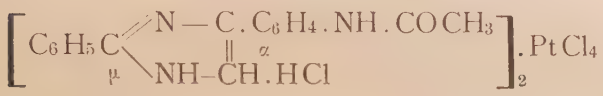
Etwa 1 g obiger Base löste ich in absolutem Alkohol, fügte einige ccm wasserfreien Äthers hinzu und leitete in diese Flüssigkeit durch Schwefelsäure getrocknete gasförmige Salzsäure hinein. Die sich alsbald abscheidenden Flocken wurden in heissem Wasser gelöst und es krystallisierten nach dem Erkalten der etwas eingeengten Lösung weiche, Nadeln aus, deren Schmelzpunkt bei 300° lag.

Chlorbestimmung:

0,1416 g Substanz lieferten 0,0669 g AgCl.

Berechnet		Gefunden:
für $C_{17}H_{15}N_3O.HCl$	=	313,5 Molgew.
Cl = 11,32 %		Cl = 11,69 %.

Das Chloroplatinat des μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazols.



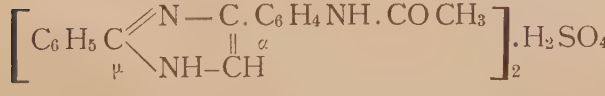
erhielt ich als gelben Niederschlag, als ich zu der wässrigen Lösung des salzsauren Salzes die mit etwas Salzsäure angesäuert war, Platinchloridlösung zufügte. Es ist in kaltem Wasser schwer, dagegen in heissem Wasser leichter löslich und scheidet sich hieraus beim Erkalten krystallinisch aus.

Platinbestimmung:

0,1255 g Substanz ergaben nach dem Glühen 0,0258 g Pt.

Berechnet	Gefunden:
für $[C_{17}N_{15}N_3O.HCl]_2PtCl_4$	= 962,5 Molgew.
Pt = 20,27 %	Pt = 20,56 %

Schwefelsaures μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazol.



Zu einigen Kubikcentimetern wasserfreien Äthers gab ich wenige Tropfen konzentrierter Schwefelsäure, schüttelte das Ganze gut um und goss den angesäuerten Äther von der überschüssigen Schwefelsäure ab. Den so behandelten Äther fügte ich tropfenweise zu einer alkoholischen Lösung des Imidazols. Sofort schied sich das schwefelsaure Salz aus und wurde

dann aus heissem Wasser umkrystallisiert. Es schmilzt bei 255° C.

Schwefelsäurebestimmung:

0,1653 g Substanz ergaben 0,0604 g Bariumsulfat.

Berechnet		Gefunden:
für $[C_{17}H_{15}N_3O]_2H_2SO_4$	=	652 Molgew.
$H_2SO_4 = 15{,}03\ \%$		$H_2SO_4 = 15{,}38\ \%$.

Einwirkung von conc. Salpetersäure auf das ölige Imidazol.

Durch Einwirkung konzentrierter Salpetersäure erhielt ich einen Mononitrokörper des Imidazols in folgender Weise.

1 g des μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazols wurde zu dem Zweck mit 5 ccm starker Salpetersäure übergossen und unter Kühlung mit Eiswasser bis zur völligen Lösung der Base geschüttelt. Nach 10 Minuten war in der Regel die Nitrierung vollendet. Die saure Lösung goss ich dann in die zehnfache Menge kalten Wassers; es schied sich sofort der Nitrokörper mit intensiv gelber Farbe aus. Die Salpetersäure wusch ich mit Wasser aus und löste den gelben Niederschlag in heissem Alkohol. Beim Erkalten der Lösung schied sich das Nitroderivat in gelben Krystallen aus. Die Substanz wurde bei ca. 100° C getrocknet und schmolz dann bei 265° unter Zersetzung und Grünfärbung.

Bei Aufstellung meiner Formel für diesen Körper ist zu berücksichtigen, dass die Nitrogruppe ebenso gut in die μ-Phenylgruppe, wie in den α-p-Acetylamidophenylrest eingetreten sein kann. Versuche,

die Stellung dieser Nitrogruppe zu beweisen, habe ich nicht angestellt.

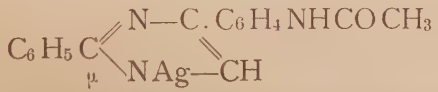
Stickstoffbestimmung:

0,1265 g Substanz lieferten 19,5 ccm feuchten Stickstoff bei 19° C und 764 mm Druck.

Berechnet		Gefunden:
für $C_{17}H_{14}N_4O_2$	=	322 Molgew.
$N = 17{,}39\ \%$		$N = 17{,}58\ \%$

Ein Dinitrosubstitutionsprodukt des Imidazols liess sich weder mit heisser konzentrierter, noch mit rauchender Salpetersäure darstellen. Beide Versuche lieferten vielmehr Produkte, die sich nicht zur Krystallisation bringen liessen, und die, wie aus den Analysen hervorging, keine einheitlichen Substanzen waren.

Silbersalz des μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazols.



Das Wasserstoffatom der Imidgruppe des Fünfringes im μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazol lässt sich leicht gegen Metalle z. B. Silber ersetzen. Zur Darstellung des Silbersalzes vorgenannter Base löste ich etwa 0,5 g in wenig Alkohol und fügte tropfenweise eine konzentrierte, wässerige Lösung von salpetersaurem Silber hinzu. Diese Silbernitratlösung war durch Ammoniak schwach alkalisch gemacht, um die bei der Umsetzung freiwerdende Salpetersäure, die einen Teil des entstandenen Imidazolsilber wieder lösen würde, sofort zu binden.

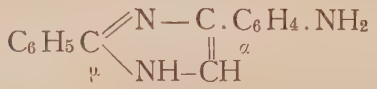
Der entstandene Niederschlag ballte sich bei häufigerem Umschütteln des Gefässes zusammen, während die überstehende Flüssigkeit klar blieb. Dieser wurde nun ohne Verzug an der Saugpumpe abfiltriert und mit Wasser solange ausgewaschen bis das Filtrat keine Silberreaktion mehr zeigte. Die so erhaltene Silberverbindung wurde im Exsikkator unter Lichtabschluss getrocknet; sie war weiss, färbte sich jedoch bei längerem Aufbewahren dunkel.

Silberbestimmung:

0,1241 g Substanz gaben nach dem Glühen 0,0342 g Ag.

Berechnet		Gefunden:
für $C_{17}H_{17}AgN_3O$	=	384 Molgew.
Ag = 28,1 %		Ag = 27,6 %

μ-Phenyl-α-p-Amidophenyl-Imidazol.



Das für diesen Versuch notwendige Keton stellte ich nach der Vorschrift von Treutler[1] dar, der es aus Benzol einmal umkrystallisiert, in grossen, gelben Blättern erhielt, die sich leicht braun färbten. Da mir aber mit einem derartigen Produkt die Reindarstellung des gesuchten Imidazols nicht gut gelingen wollte, krystallisierte ich das Amidochloracetophenon aus verdünntem Alkohol um, und gewann es so in derben, stark lichtbrechenden Krystallen von fast weisser Farbe, die auch nach wochenlangem Aufbewahren ihr Aussehen nicht veränderten.

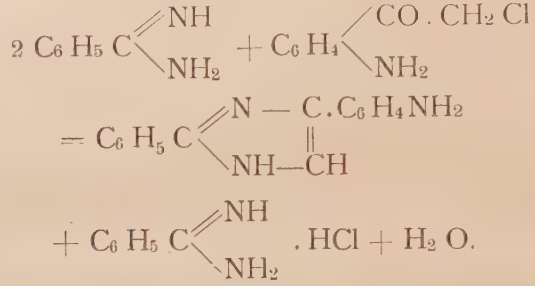
[1]) Dissertation, Rostock, 1900.

2 g dieses Ketons (1 Mol.) erhitzte ich mit Benzamidin (2 Mol.), das ich in der oben beschriebenen Weise aus 4,8 g salzsaurem Salz hergestellt und in ca. 40 ccm Chloroform gelöst hatte, 30 Minuten am Rückflusskühler auf dem Sandbade.

Es schieden sich bald schwach gelb gefärbte Öltröpfchen aus, die sich im weiteren Verlauf der Reaktion zu einer auf dem Chloroform schwimmenden Schicht vereinigten.

Wie bei dem früher dargestellten Imidazol, wurde auch hier nach dem Verjagen des Chlorforms auf dem Wasserbade, der gelbe, weiche Rückstand mit Wasser ausgekocht, bis derselbe bei öfterem Umrühren mit dem Glasstab zu einer festen, bröckeligen Masse wurde. Nachdem ich das erhaltene Produkt bei 100 ° getrocknet und gepulvert hatte, übergoss ich es mit dem gleichen Volumen wasserfreien Alkohols. Nach 24 Stunden war dieser intensiv braun gefärbt durch die in Lösung gegangenen Nebenprodukte; der Alkohol wurde dann abgegossen, und dem zurückgebliebenen Imidazol neue Mengen reinen Alkohols zugesetzt, bis dieser nicht mehr dunkel gefärbt wurde. Aus den vereinigten alkoholischen Auszügen konnten nach dem Abdunsten des Alkohols in analoger Weise noch kleinere Mengen Imidazols gewonnen werden. Die so gereinigte Base wurde durch längeres Kochen in einer grösseren Menge Wasser gelöst, aus dem sich beim Erkalten das reine Imidazol in kleinen, gelblichen Nadeln ausschied, die bei 237 ° C schmolzen.

Die Bildung des μ-Phenyl-α-Amidophenyl-Imidazols lässt sich durch folgende Gleichung erklären:



Dieses Imidazol zeigt durch die in ihm vorhandene Amidogruppe stark basische Eigenschaften, es löst sich leicht in kalter, verdünnter Salzsäure, ebenso leicht in verdünntem Alkohol, schwer in heissem, nicht in kaltem Wasser.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

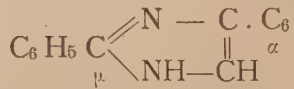
0,1250 g Substanz ergaben 0,3549 g CO_2 und 0,0622 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,1045 g Substanz lieferten 16,2 ccm feuchten Stickstoffs bei 19° und 768 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{15}H_{13}N_3$	=	235 Molgew.
C = 76,6 %		C = 76,7 %
H = 5,5 „		H = 5,52 „
N = 17,9 „		N = 17,67 „.

Salzsaures μ-Phenyl-α-p-Amidophenyl-Imidazol.



Während sich das μ-Phenyl-α-p Acetylamidophenyl-Imidazol nicht in Salzsäure löst, ist dieses bei

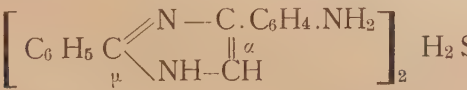
dem die freie Amidogruppe enthaltenden Imidazol durch Bildung des salzsauren Salzes der Fall. Auf diese Weise dasselbe darzustellen gelingt der leichten Löslichkeit in Wasser wegen nicht gut. Ich leitete deshalb in die alkoholische Lösung der ebenbesprochenen Base gasförmige Salzsäure und erhielt auf Zusatz von wasserfreien Äther das gewünschte Salz in gelblichen Flocken, die sich sehr leicht in Wasser, verdünntem Alkohol und wässeriger Salzsäure lösten. Der Schmelzpunkt liegt über 300° C.

Chlorbestimmung:

0,1138 g Substanz lieferten 0,0648 g Ag Cl.

Berechnet		Gefunden
für $C_{15}H_{13}N_3O.HCl$	=	271,5 Molgew.
Cl = 13,75 %		Cl = 14,10 %.

Äther, der geringe Mengen konzentrierter Schwefelsäure gelöst enthielt, erzeugte in der alkoholischen Lösung des Imidazols einen weissen Niederschlag von schwefelsaurem Salz.



Dasselbe ist löslich in Alkohol und in heissem Wasser, aus welchem es beim Erkalten in langen, weichen Nadeln krystallisiert. Es schmilzt bei 255° C.

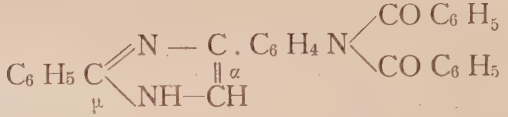
Schwefelsäurebestimmung:

0,1642 g Substanz gaben 0,0698 g $BaSO_4$.

Berechnet		Gefunden
für $[C_{30}H_{26}N_6]_2 . H_2SO_4$	=	568 Molgew.
H_2SO_4 = 17,7 %		H_2SO_4 = 17,97 %.

Die weiteren Versuche zeigen, dass die Amidogruppe der α-substituierten Imidazole leicht mit Säurechloriden, wie Benzoylchlorid und Acetylchlorid, reagiert.

μ-Phenyl-α-p Dibenzoylamidophenyl-Imidazol.



1 g μ-Phenyl-α-p Amidophenyl-Imidazol löste ich in Alkohol und setzte Benzoylchlorid in geringem Überschuss zu. Bei häufigerem Umschütteln erstarrte die bis dahin völlig klare Lösung nach kurzer Zeit zu einer festen krystallinischen Masse.

Es hatte sich das salzsaure Salz des μ-Phenyl-α-p Dibenzoylamidophenyl-Imidazols ausgeschieden. Nach Zusatz von Alkohol erwärmte ich gelinde auf dem Wasserbade. Das überschüssig zugesetzte Benzoylchlorid setzte sich mit dem Alkohol zu Benzoësäureäthylester um, der deutlich durch den Geruch wahrgenommen werden konnte. Das so erhaltene salzsaure Salz wurde mit Alkohol bis zur Entfernung des gebildeten Esters gut ausgewaschen und mit sehr verdünnter Natronlauge geschüttelt. Chlornatrium und benzoësaures Natrium gingen dabei in Lösung, während das Dibenzoyl-Imidazol ungelöst zurückblieb, das zur Entfernung des Alkalis mit viel Wasser ausgewaschen werden musste. Es wurde in Alkohol gelöst und durch längeres Erwärmen unter Zusatz von Tierkohle entfärbt. Nach mehrstündigem Stehen schied sich aus der kaum gefärbten Lösung das Imidazol

in seidenglänzenden Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 241 ° C lag, aus.

Stickstoffbestimmung:

0,1099 g Substanz ergaben 9,3 ccm feuchten Stickstoff bei 23 ° und 762 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{29} H_{21} N_3 O_2$	=	443 Molgew.
N = 9,48 %		N = 9,5 %.

Einwirkung von Salpetersäure auf p-Phenyl-α-p-Dibenzoylamidophenyl-Imidazol.

Kalte konzentrierte Salpetersäure löste das Imidazol mit gelber Farbe. Diese Lösung, in viel Wasser gegossen, ergab ein Nitroprodukt, das aus Alkohol in rotgelben Nadeln krystallisiert. Die Stickstoffbestimmung zeigte aber, dass hier ein Gemenge von Mono- und Dinitroderivaten vorlag.

Ich übergoss daher den, durch Hineingiessen des Reaktionsproduktes in Wasser erhaltenen, Niederschlag mit der fünffachen Menge konzentrierter Salzsäure und erwärmte gelinde. Das Mononitroderivat ging dabei in Lösung, die durch Filtrieren über Asbest von dem dunkelrot gefärbten Rückstande getrennt wurde. Beim Versetzen der salzsauren Lösung mit viel Wasser fiel der Mononitrokörper zitronengelb aus.

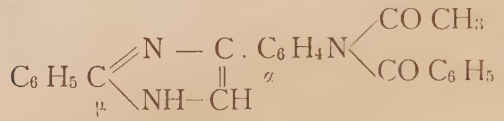
Diese Verbindung krystallisierte aus Alkohol in hellgelben Nadeln, die sich bei 243 ° C unter Grünfärbung zersetzten.

Stickstoffbestimmung:

0,1060 g Substanz ergaben 12,0 ccm feuchten Stickstoff bei 21 ° und 762 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{29} H_{20} N_4 O_5$	=	488 Molgew.
N = 12,28 %		N = 12,7 %.

μ-Phenyl-α-p Acetylbenzoylamidophenyl-Imidazol.



Ebenso wie in dem μ-Phenyl-α-p Amidophenyl-Imidazol die beiden Wasserstoffatome der Amidogruppe glatt, und zwar sehr energisch, sich gegen Benzoylreste austauschten, lässt sich auch der Imidwasserstoff der Acetamidogruppe des zuerst dargestellten μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazols durch einen Benzoylrest ersetzen.

Zur Ausführung des Versuches löste ich 1 g des betreffenden Imidazols in zwanzig ccm Alkohol und gab allmählich zwei Gramm Benzoylchlorid hinzu. Das Ganze erhitzte ich eine Stunde am Rückflusskühler. Nach längerem Erwärmen schieden sich reichliche Mengen salzsauren Salzes der gebildeten Acetylbenzoylverbindung krystallinisch ab, die dann ein heftiges Stossen veranlassten. An Stelle von Korkstopfen, den das erwärmte Benzoylchlorid unter Rotfärbung angriff und dadurch das

Reaktionsgemisch verunreinigte, wurde als Verbindung zwischen Kolben und Kühler eine Asbestdichtung verwandt. Nach Beendigung der Reaktion wusch ich die ausgeschiedenen Krystalle mit Alkohol ab, löste sie in Wasser und machte mit verdünnter Natronlauge schwach alkalisch. Die so gewonnene Base wurde mit Wasser gut ausgewaschen und auf Thonplatten bei 100 ° C getrocknet. Sie stellte einen weissen Körper dar, der sich aus verdünntem Alkohol in derben weissen Krystallen ausschied und bei 155 ° C schmolz.

Stickstoffbestimmung:

0,1067 g Substanz ergaben 10,4 ccm feuchten Stickstoff bei 22 ° und 758 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{24} H_{19} O_2 N_3$	=	381 Molgew.
N = 11,02 %		N = 10,8 %.

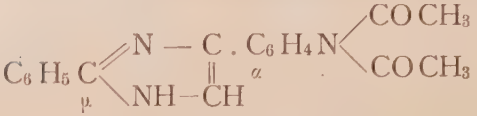
In der schon beschriebenen Weise wurde durch Einwirkung von kalter, konzentrierter Salpetersäure ein Mononitrosubstitutionsprodukt des μ-Phenyl-α-p-Acetylbenzoylamidophenyl-Imidazols erhalten. Es krystallisierte in hellgelben Nadeln, die sich bei 175 ° C unter Grünfärbung zersetzten.

Stickstoffbestimmung:

0,1173 g Substanz lieferten 14,0 ccm feuchten Stickstoff bei 21 ° C und 757 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{24} H_{18} O_4 N_4$	=	426 Molgew.
N = 13,14 %		N = 13,3 %.

p-Phenyl-α-p Diacetylamidophenyl-Imidazol.



Ganz analog dem Benzoylchlorid wirkt das Acetylchlorid auf das p-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazol unter Bildung eines Diacetylderivates.

Das angeführte Imidazol wurde in Alkohol gelöst und vorsichtig tropfenweise Acetylchlorid hinzugefügt. Nach halbstündigem Erhitzen des Reaktionsproduktes hatte sich das salzsaure Salz der Diacetylbase ausgeschieden, aus dessen wässeriger Lösung die reine Base durch Natronlauge isoliert wurde. Die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz schmolz bei 152° C.

Stickstoffbestimmung:

0,1046 g Substanz ergaben 12,2 ccm feuchten Stickstoff bei 22° und 757 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{19}H_{17}N_3O_2$	=	319 Molgew.
N = 13,16 %		N = 12,84 %.

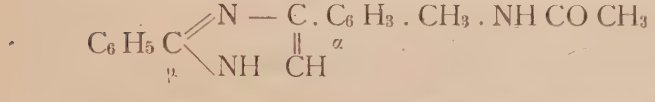
Auch dieses Imidazol lieferte bei der Behandlung mit konzentrierter Salpetersäure ein Mononitroderivat, welches intensiv gelb gefärbt ist und sich bei 210° unter Grünfärbung zersetzt.

Stickstoffbestimmung:

0,1125 g Substanz lieferten 15,5 ccm feuchten Stickstoff bei 20° und 763 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{19} H_{16} N_4 O_4$	=	364 Molgew.
$N = 15{,}38\ \%$		$N = 15{,}57\ \%$.

μ-Phenyl-α-p-Acetylamido-o-tolyl-Imidazol.

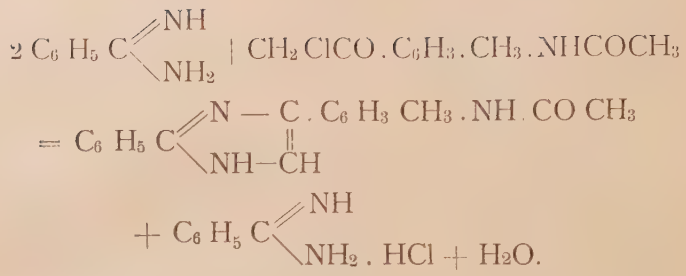


Zur Darstellung dieses Kondensationsproduktes erhitzte ich 6,0 g Chloracetyl-o-acettoluid

$$CH_2\,Cl\,CO\,.\,C_6\,H_3\,(\overset{1}{C}H_3)\,.\,NH\,\overset{2}{C}O\,CH_3$$

(1 Mol.) mit der entsprechenden Menge Benzamidin, welches ich aus 11 g salzsaurem Benzamidin (2 Mol.) nach der früher beschriebenen Methode dargestellt hatte, in Chloroformlösung eine Stunde am Rückflusskühler. Hier war der Verlauf der Reaktion besonders deutlich zu verfolgen.

Nachdem das Keton mit gelber Farbe in Lösung gegangen war, wurde die völlig klare Flüssigkeit plötzlich milchig trübe; geringe Mengen eines gelblichen Öls schieden sich aus, dem später gelblichweisse Massen des Imidazols folgten. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Chloroform verdunstet und das erhaltene Produkt mit heissem Wasser mehrmals ausgewaschen, um das entstandene salzsaure Benzamidin zu entfernen. Die Umsetzung war nach folgender Formel verlaufen:



Wurde nun der noch gelblich gefärbte Körper mit dem doppelten Volumen Alkohol übergossen, so lösten sich die hier in geringer Menge entstandenen Nebenprodukte mit gelber Farbe, während das Imidazol weiss zurückblieb. Dieses wurde durch längeres Kochen im Alkohol gelöst. Nach dem Erkalten schieden sich weisse Nadeln aus, die abfiltriert und im Vakuumexsikkator auf Thonplatten getrocknet wurden. Sie waren in Wasser unlöslich, in heissem Alkohol leichter, in kaltem Alkohol kaum löslich und schmolzen bei 253° C.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,1490 Substanz lieferten 0,4106 g CO_2 und 0,0742 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,1150 g Substanz ergaben 14,6 ccm feuchten Stickstoff bei 17° und 757 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{18}H_{17}N_3O$	=	291 Molgew.
C = 74,23 %		C = 74,48 %
H = 5,84 „		H = 5,53 „
N = 14,43 „		N = 14,5 „

μ-Phenyl-α-Acetylamido-o-tolyl-Imidazol-Chlorhydrat.

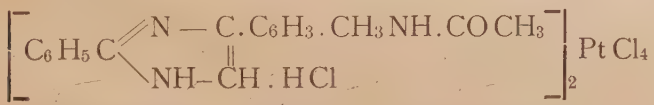
1 g vorgenannten Imidazols löste ich in 20 ccm wasserfreiem Alkohol und leitete nach Zusatz von 5 ccm Äther unter guter Kühlung trockenes Salzsäuregas ein. Das sich ausscheidende salzsaure Salz wurde getrocknet und, aus heissem Wasser umkrystallisiert, in weissen Blättchen erhalten, die bei 305° C schmolzen.

Chlorbestimmung:

0,1596 g Substanz gaben 0,0712 g AgCl.

Berechnet	Gefunden
für $C_{18}H_{17}N_3O.HCl$ =	327,5 Molgew.
Cl = 10,83%	Cl = 11,03%

Löste ich eine kleine Menge vorstehenden salzsauren Salzes in Wasser, so fiel auf Zusatz von Platinchloridlösung das Chloroplatinat des μ-Phenyl-α-Acetylamido-o-tolyl-Imidazols



als gelbgefärbter voluminöser Niederschlag aus, der auf Thonplatten im Exsikkator getrocknet wurde.

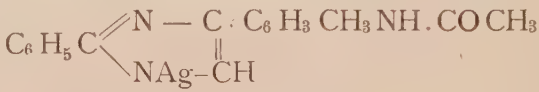
Platinbestimmung:

0,1768 g Substanz gaben nach dem Glühen 0,0352 g Pt.

Berechnet	Gefunden
für $[C_{18}H_{17}N_3O.HCl]_2PtCl_4$ =	993 Molgew.
Pt = 19,61%	Pt = 19,93%

Auch im μ-Phenyl-α-Acetylamido-o-tolyl-Imidazol tritt die saure Natur des Wasserstoffatoms der Imidogruppe des Fünfringes deutlich hervor; es lässt sich dieses Wasserstoffatom leicht durch Silber ersetzen, wie folgender Versuch zeigt.

0,5 g des Imidazols löste ich in wenig Alkohol und fügte tropfenweise eine konzentrierte, schwach alkalische Silbernitratlösung hinzu. Es trat eine sofortige Abscheidung des Silbersalzes



ein. Dieses wurde mit Wasser, bis zum Verschwinden der Silberreaktion im Filtrat, sorgfältig ausgewaschen und bei 90°C getrocknet. Die Silberverbindung ist frisch dargestellt weiss, färbt sich aber nach längerem Aufbewahren grau.

Silberbestimmung:

0,1200 g Substanz gaben nach dem Glühen 0,0356 g Ag.

Berechnet		Gefunden
für $C_{18}H_{16}AgN_3O$	=	398 Molgew.
Ag = 27,06%		Ag = 27,6%.

Ein Mononitroderivat des μ-Phenyl-α-Acetylamido-o-tolyl-Imidazols

($C_{13}H_{16}N_3O.NO_2$)

erhielt ich auf folgende Weise: 0,5 g des erwähnten Imidazols übergoss ich mit 4 ccm konzentrierter Salpetersäure im Reagenzglase und setzte, da hierbei keine Reaktion eintrat, noch 2 ccm

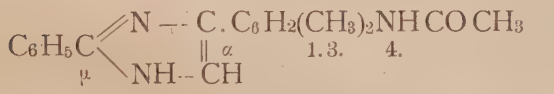
rauchende Salpetersäure hinzu. Unter stetigem Umschütteln erwärmte ich das Ganze sehr vorsichtig bis alles in Lösung gegangen war und stellte das Reaktionsgemisch eine viertel Stunde bei Seite. Beim Eingiessen dieser Flüssigkeit in die zehnfache Menge Eiswasser schied sich der intensiv gelbgefärbte Nitrokörper aus. Dieser krystallisierte nach dem Auswaschen mit Wasser aus Alkohol in gelben Nadeln. Smp. 245°C.

Stickstoffbestimmung:

0,1054 g Substanz ergaben 16,0 ccm feuchten Stickstoff bei 21°C und 671 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{18}H_{16}N_4O_3$	=	336 Molgew.
N = 16,67%		N = 17,02%

μ-Phenyl-α-4.Acetylamido.1.3 dimethylphenyl-Imidazol.



2 g Chloracetyl-as-m Acetxylidin (1 Mol.) erhitzte ich mit der berechneten Menge Benzamidin — 3,3 g salzsaures Benzamidin sind hierzu erforderlich — in Chloroformlösung am Rückflusskühler auf dem Sandbade. Nach dem Verdunsten des Chloroforms wurde das anfangs weiche Kondensationsprodukt durch längeres Auskochen mit Wasser fest und körnig. Zur Reinigung des Imidazols wurde dasselbe, nach dem Auswaschen mit Wasser und

Trocknen bei 100° C, mit kaltem Alkohol übergossen, um die entstandenen Nebenprodukte zu lösen. Nach einstündiger Einwirkung filtrierte ich den schwach gelb gefärbten Alkohol von dem ungelösten Imidazol ab und löste dieses durch anhaltendes Kochen am Rückflusskühler in absolutem Alkohol. Beim Erkalten schieden sich feine Nadeln ab, die den Schmelzpunkt 290° C aufwiesen.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,1136 g Substanz lieferten 0,3602 g CO_2 und 0,0697 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

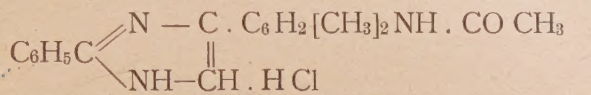
0,1136 g Substanz gaben 13,5 ccm feuchten Stickstoff bei 22° und 762 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{19}H_{19}N_3O$	=	305 Molgew.
C = 74,75%		C = 74,88%
H = 6,22 „		H = 5,82 „
N = 13,77 „		N = 13,4 „

Bei der Bildung des Fünfringes der hier besprochenen Imidazole ist die Anzahl der Substituenten neben der Amidoseitenkette der angewandten Ketone von bemerkenswertem Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Denn während die Isolierung des erst dargestellten μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazols anfangs Schwierigkeiten machte, wurden bei der Anwendung der homologen Ketone sehr reine Kondensationsprodukte in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Das p.Amidochloracetophenon lieferte bei der Kondensation die weitaus grössten Mengen harziger

Nebenprodukte und setzte damit die Ausbeute an Imidazol bedeutend herab.

Beim Einleiten von trockener Salzsäure in die alkoholische Lösung des μ-Phenyl-α-4.Acetylamido 1. 3. dimethylphenyl-Imidazols fiel das salzsaure Salz



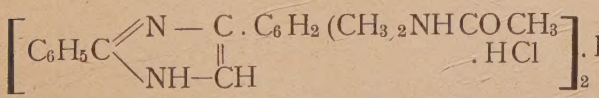
als weisser voluminöser Niederschlag aus. Dieser wurde in viel heissem Wasser unter Zusatz von Salzsäure gelöst und krystallisierte daraus beim Erkalten in seideglänzenden Nadeln, die bei 285° C schmolzen.

Chlorbestimmung:

0,1142 g Substanz lieferten 0,0490 g Ag Cl.

Berechnet		Gefunden
für $C_{19}H_{19}N_3O \cdot HCl$	=	341,5 Molgew.
Cl = 10,42%		Cl = 10,62%.

Auf Zusatz von Platinchloridlösung zu der wässerigen Lösung des eben beschriebenen salzsauren Salzes erhielt ich das Chloroplatinat des μ-Phenyl-α-4.Acetylamido 1.3 dimethylphenyl-Imidazols in dichten gelben Flocken.



Es ist in kaltem Wasser wenig löslich, leichter dagegen in heissem.

Platinbestimmung:

0,1455 g Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0,0282 Pt.

Berechnet		Gefunden
für $[C_{19}H_{19}N_3O.HCl]_2PtCl_4$	=	1021 Molgew.
Pt = 19,08 %		Pt = 19,42 %.

Das schwefelsaure μ-Phenyl-α-4. Acetylamido 1.3. Dimethylphenyl-Imidazol

$$\left[C_6H_5C\begin{matrix}=N-C.C_6H_2(CH_3)_2.NH.COCH_3\\ \quad\quad\quad\

Silberbestimmung:

0,1098 g Substanz ergaben nach dem Glühen 0,0295 g Ag.

Berechnet		Gefunden
für $C_{19}H_{18}AgN_3O$	=	412 Molgew.
Ag = 26,15 %		Ag = 26,7 %

μ-Bromphenyl-α-4. Acetylamido-1. 3. Dimethylphenyl-Imidazol.

1,0 g des Imidazols löste ich in 20 ccm Eisessig, gab einige Körnchen Eisenfeile hinzu und tropfte allmählich eine Lösung von Brom in Eisessig (1 : 10) unter stetem Umschütteln des Reaktionsgemisches hinzu. Die anfangs rotbraune Flüssigkeit entfärbte sich, und nach einer Stunde war die Bromierung beendet. Wurde nun die essigsaure Lösung in die zehnfache Menge Wasser gegossen, so schied sich das Bromderivat schneeweiss ab. Nach sorgfältigem Auswachen mit Wasser bis zur Entfernung der sauren Reaktion, wurde der Körper auf Thonplatten getrocknet und aus verdünntem Alkohol in weissen Krystallen, deren Schmelzpunkt bei 275°C lag, erhalten.

Stickstoffbestimmung:

0,1496 Substanz gaben 15,4 ccm feuchten Stickstoff bei 22° und 757 mm Druck.

Berechnet		Gefunden
für $C_{19}H_{19}N_3OBr$	=	385 Molgew.
N = 11,8 %		N = 11,5 %.

Vorliegende Arbeit wurde im chem. Laboratorium der Landes-Universität Rostock auf Veranlassung des Herrn Dr. Kunckell ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, den Herren Professor Dr. A. Michaelis und Dr. F. Kunckell, auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für die freundliche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge, die mir während meiner Arbeit in reichem Masse zu teil wurden, auszusprechen.